

FABAD Farm.Bil.Der.  
15, 175-182, 1990

FABAD J.Pharm.Sci.  
15, 175-182, 1990

## Parasetamol ve Klorzoksazonun İkinci Türev UV-Spektrofotometrisi İle Miktar Tayini

Cem YÜCESOY(\*)

**Özet:** Parasetamol ve klorzoksazonun birarada tayini için ikinci türev UV-spektrofotometrisine dayanan bir yöntem geliştirilmiştir. İkinci türev eğrisinin 270.8 ve 278.9 nm'deki absorbanları ile parasetamol ve klorzoksazonun konsantrasyonları arasında lineer bir ilişki vardır. Yöntemin bağıl standart sapma cinsinden hassasiyeti parasetamol için % 0.83, klorzoksazon için % 0.39'dur. Standart ilavesi yönteminde her iki etken madde için geriye kazanım sırası ile % 99.4 ve 99.6'dır.

### Simultaneous Determination of Paracetamol and Chlorzoxazone by Second Derivative UV-Spectrophotometry

**Summary:** For the simultaneous determination of paracetamol and chlorzoxazone, a method based on second derivative UV-spectrophotometry is developed. The absorbance of the second derivative spectra at 270.8 and 278.9 nm were in linear relationship with the concentration of paracetamol and chlorzoxazone, respectively. The precision of the method, expressed in RSD, is 0.83 % and 0.39 % and by standard addition method, the mean percentage recoveries are 99.4 % and 99.6 % for paracetamol and chlorzoxazone, respectively.

**Key words:** Paracetamol, chlorzoxazone, second derivative spectrophotometry, drug formulation analysis.

Başvuru Tarihi : 10.4.1990

Kabul Tarihi : 13.7.1990

(\*) A.Ü.Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, ANKARA

## GİRİŞ

**P**arasetamol, analjezik etkisi do-  
layısıyla çok geniş kullanımı  
olan bir etken maddedir. Türkiye ilaç  
piyasasında 100'ü aşkın müstahzarda  
tek veya başka etken maddelerle kom-  
bine olarak kullanılmaktadır (1). Bir  
miyörölsan olan klorzoksazon ile  
kombine kullanımı da iskelet kas-  
larının ağrılarında aspirin, fenasetin  
veya kafein içeren müstahzarlardan  
daha etkili olmasından ileri gelmekte-  
dir. Parasetamol ve klorzoksazonun  
tayinleri için literatürde farklı prensip-  
lere dayanan çok sayıda yöntem (2-18)  
verilmekle birlikte, bu iki maddenin  
birarada tayinleri için USP XXI'de ve-  
rilen sıvı kromatografik yöntem (19)  
dışında başka bir yöntemle raslan-  
mamıştır.

Bu çalışmada her iki maddenin bira-  
rada tayini için, zaman alıcı ön ayırma  
işlemlerine gerek olmayan, türev spek-  
trofotometrisi tekniğinden (20-22) ya-  
rarılanmıştır.

## DENEYSSEL KISIM

Ölçümler, spektral slit genişliği 3  
nm olan SHIMADZU UV-160 model  
kaydedicili bir spektrofotometre ile  
yapılmıştır. Ölçümlerde 300-250 nm  
arasında spektrum taraması yapılmış,  
tarama hızı 8 nm/sn,  $\Delta\lambda = 6.3$  nm  
(N=9), ordinat maksimum ve minimumu  $\pm 0.300$  A olarak alınmıştır.

Çalışmada kullanılan parasetamol,  
Atabay İlaç Sanayiinden; klorzoksazo-  
n, Refik Saydam Merkez Hıfzısı-  
sıhha Enstitüsü Başkanlığı'ndan; meta-  
nol ise Merck firmasından temin edil-  
miştir.

### Stok Çözeltilerin Hazırlanması:

- 60.0 mg parasetamol hassas olarak tartılır, metanolla 100 ml'ye ta-  
mamlanır (600  $\mu$ g/ml).
- 50.0 mg klorzoksazon hassas ola-  
rak tartılır, metanolla 100 ml'ye ta-  
mamlanır (500  $\mu$ g/ml).

Kalibrasyon eğrilerinin çizimi için  
parasetamol ve klorzoksazon stok  
çözeltilerinden 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0,  
4.0 ml alınır, distile su ile 100 ml'ye  
tamamlanır (P- ve K- standart serileri).

P- serisinin ikinci türev eğrilerinin  
270.8 nm'deki absorpsanları; K- serisi-  
nin ikinci türev eğrilerinin 278.9  
nm'deki absorpsanları distile suya  
karşı ölçülerek konsantrasyona karşı  
grafığe geçirilir.

### Numunelerin Hazırlanması

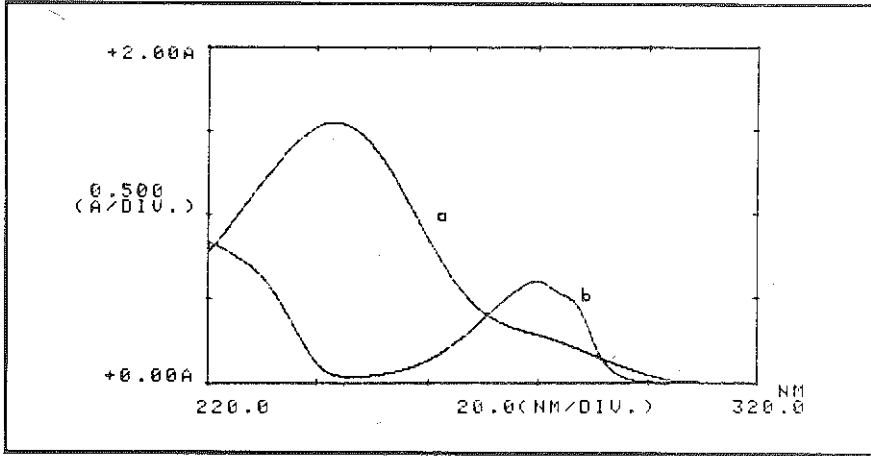
20 tablet hassas olarak tartılır, ha-  
vanda iyice toz haline getirilir. Bu toz  
karışımından 60.0 mg parasetamole  
karşılık gelen miktar (aynı zamanda  
50.0 mg klorzoksazon içermektedir)  
hassas olarak tartılır, metanolla 100  
ml'ye seyreltilir ve manyetik  
karıştırıcı ile 15 dak. karıştırılır. Çö-  
zelti Whatman No. 42 filtre kağı-  
dından süzülür. (Çözelti 600  $\mu$ g/ml

parasetamol ve 500 µg/ml klorzoksazon içerir). Tayin için bu çözeltiden 2.0 ml alınır ve distile su ile 100 ml'ye tamamlanır. P- ve K- standart çözeltileri için verilen şartlarda ölçüm yapılır.

### BULGULAR ve TARTIŞMA

Şekil 1'den görüldüğü gibi parase-

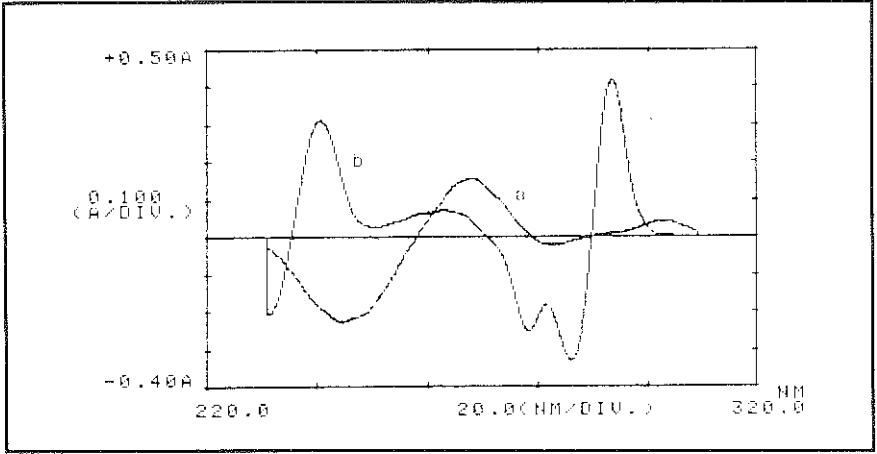
diğinden (absorpsiyon eğrisi X-eksenini kesmektedir) bu noktalarda okunan absorpsanlar sadece klorzoksazonun ileri gelmektedir (Şekil 2). Fakat 235.6 nm ve 257.6 nm'de okunan absorpsanların düşük olması; ayrıca kullanılan spektrofotometrenin dalga boyu tekraredilebilirliğinin  $\pm 0.1$  nm olmasından dolayı klorzoksazon spek-



Şekil 1: a) Parasetamolun (12 µg/ml),  
b) Klorzoksazonun (10 µg/ml) 0. derece absorpsiyon spektrumları

tamol ve klorzoksazon, 0. derece spektrumlarında hemen hemen aynı dalga boyları arasında absorpsiyon yapmaktadırlar. Her iki maddenin ikinci türev spektrumlarında ise 235.6 nm ve 270.8 nm'de klorzoksazon absorpsiyon vermediğinden (absorpsiyon eğrisi X-eksenini kesmektedir) bu noktalarda okunan absorpsanlar sadece parasetamolun; 257.6 nm ve 278.9 nm'de ise parasetamol absorpsiyon verme-

trumunun X-eksenini dike yakın bir açı ile kestiği 235.6 nm'de ölçüm hatalarının yüksek olması, tayinlerde 270.8 nm ve 278.9 nm'de ölçülen absorpsanların tercih edilmesine neden olmuştur. Standart çözeltilerden yararlanarak bu dalgaboylarında okunan ikinci türev absorpsanlarının konsantrasyona karşı grafiğe geçirilmesi ile parasetamol için incelenen 3-24 µg/ml aralığında  $y=5.34x-0.24$  ( $r=0.99997$ );



Şekil 2: a) Parasetamolun (12 µg/ml),  
b) Klorzoksazonun (10 µg/ml) ikinci türev spektrumları

klorzoksazon için incelenen 2.5-20 µg/ml aralığında  $y=12.12x+2.31$  ( $r=0.99998$ ) kalibrasyon eşitlikleri elde edilmiştir.

Hazırlanan standart karışım çözeltileri ile yapılan analizlerde, parasetamol ve klorzoksazonun herhangi birinin miktarının ticarî müstahzarlarda bulunan oranlarına (300:250) göre %50 artırılması halinde, miktar tayini sonuçlarında anlamlı bir hata meydana gelmediği gözlenmiştir (Tablo 1). Müstahzar imalatı esnasında etken maddeler karıştırılırken daha büyük oranlarda hata yapılamayacağı varsayılarak etken madde miktarları %50'den fazla artırılmamıştır.

Ölçüm çözeltilerinin incelendikleri 20 saat boyunca stabil kalmaları yöntemin bir avantajı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2a ve 2b'de bir piyasa preparatının değişik serilerinde yapılan miktar tayinlerinde elde edilen sonuçlar görülmektedir. Metodun hassasiyeti (bağıl standart sapma olarak) parasetamol ve klorzoksazon için sırası ile %0.83 ve %0.39'dur. Numuneye ilave edilen standart maddelerin geriye kazanımı ise %99.4 ve %99.6'dır.

## SONUÇ

Geliştirilen ikinci türev spektrofotometrik yöntemin tekraredilebilir ve güvenilir sonuçlar vermesi, yöntemin piyasada bulunan kombine preparatların analizine uygulanabileceğini, her iki maddenin tayininde de ortamda bulunan boya, talk, laktoz, magnezyum stearat gibi yardımcı maddelerin sonuçları etkilemediğini göstermektedir.

Tablo 1: Parasetamol ve Klorzoksazonun Standart Karışımlarında Tayin Sonuçları

Alınan (mg)		Bulunan (%)		Alınan (mg)		Bulunan (%)	
Parasetamol	Klorzoksazon	Parasetamol	Klorzoksazon	Parasetamol	Klorzoksazon	Parasetamol	Klorzoksazon
300	0	100.4	250	0	101.0		
300*	250*	99.6	250*	300*	100.3		
300	281.3	100.8	250	337.5	100.0		
300	312.5	100.8	250	375	99.7		
300	375	100.4	250	450	98.7		
Ortalama		100.4				99.9	

\* Analiz edilen ticarî müstahzardaki parasetamol-klorzoksazon miktarı

**Tablo 2a: Parasetamol İçin Ticarî Müstahzarlarda Yapılan Tayinlerin Sonuçları**

**PARASETAMOL**

Etikette yazılı olan (mg)	Bulunan (mg)	İlave edilen (mg)	Bulunan %
300	298.1	75	99.0
300	298.1	75	99.0
300	295.8	75	99.0
300	298.1	150	101.0
300	295.8	150	99.4
300	302.8	150	97.9
300	298.1	225	98.6
300	300.5	225	100.7
300	298.1	225	99.6
300	302.8	225	99.6
Ortalama :	298.8		99.4
Standart sapma :	2.48		0.92
%bağıl stan.sapma :	0.83		0.92

**Tablo 2b: Klorzoksazon İçin Ticarî Müstahzarlarda Yapılan Tayinlerin Sonuçları**

**KLORZOKSAZON**

Etikette yazılı olan (mg)	Bulunan (mg)	İlave edilen (mg)	Bulunan %
250	247.4	62.5	99.0
250	247.4	62.5	100.6
250	246.4	62.5	97.4
250	248.4	125	100.4
250	248.4	125	98.7
250	249.4	125	100.4
250	248.4	187.5	99.7
250	247.4	187.5	99.7
250	247.4	187.5	99.2
250	249.4	187.5	100.8
Ortalama :	248.0		99.6
Standart sapma :	0.97		1.05
%bağıl stan.sapma :	0.39		1.05

## KAYNAKLAR

1. Ommaty,R., "Jenerik İndeks", *Vademecum 89*, Ankara, Yargı Yayınevi, 81 (1989).
2. Öztunç,A., "Fluorometric determination of acetaminophen in pharmaceuticals", *Sci.Pharm.*, 54(2), 111-113 (1986).
3. Cockaerts,P.R., Hoomartens,J., "Analysis of a complex analgesic formulation by high-performance liquid chromatography with column switching", *J.Pharm.Biomed.Anal.*, 4(3), 367-376 (1986).
4. Willems,H.J.J., Van der Horst,A., "Determination of some anticonvulsant, antiarrhythmics, benzodiazepins, xantines, paracetamol and chloramphenicol by reversed phase HPLC", *Pharm.Weekbl.Sci.Ed.*, 7, 150-157 (1985).
5. Biemer, T.A., "Simultaneous analysis of acetaminophen, pseudoephedrine hydrochloride and chlorpheniramine maleate in a cold tablet using an isocratic, mixed micellar high-performance liquid chromatographic mobile phase", *J.Chromatogr.*, 410 (1), 206-210 (1987).
6. Sisco,W.R., Rittenhouse, C.T., Everhart,L.A., "Simultaneous high-performance liquid chromatographic stability-indicating analysis of acetaminophen and codein phosphate in tablets and capsules", *J.Chromatogr.*, 348(1), 253-263 (1985).
7. Poethke,W., Koehne,H., "Determination of paracetamol by using 2,4-dinitro halobenzene derivatives", *Pharm.Zentralhalle*, 104(9-10), 630-635 (1965).
8. Al-Tamrah,S.A., "Colorimetric determination of p-benzoquinone, hydroquinone and paracetamol", *Arab.Gulf J.Sci.Res.*, 6(3), 363-375 (1988).
9. Sultan,S.M., Alzamil,J.Z., Al-rahman,A., Asha,Y., "Use of cerium (IV) sulphate in the spectrophotometric determination of paracetamol in pharmaceutical preparations", *Analyst*, 111(8), 919-921 (1986).
10. El Kheir,A.A., Belal,S., El Sadek,M., El Shanwani,A., "Spectrophotometric determination of acetaminophen, oxyphenbutazone and salicylamide by nitration and subsequent complexation reactions", *Analyst*, 111(3), 319-321 (1986).

11. Daly, R.E., Moran, C., Chafetz, L., "Acetaminophen colorimetry as 2-nitro-4-acetamidophenol", *J.Pharm.Sci.*, 61(6), 927-929 (1972).
12. Plakogiannis, F.M., Saad, A.M., "Spectrophotometric determination of acetaminophen and dichloralantipyrene in capsules", *J.Pharm.Sci.*, 64(9), 1547-1549 (1975).
13. Ellcock, C.T.H., Fogg, A.G., "Selective colorimetric determination of paracetamol by means of an indophenol reaction", *Analyst*, 100(1186), 16-18 (1975).
14. Stewart, J.T., Janicki, C.A., "Chlorzoxazone", *Analytical Profiles of Drug Substances*, Amsterdam, Pergamon Press, Vol.XVI, 119-144 (1987).
15. Korany, M.A., "Second derivative spectrophotometric determination of acetaminophen and phenacetin in presence of their degradation products", *J.Assoc.Off.Anal.-Chem.*, 69(4), 608-611 (1986).
16. Shearer, C.M., Christenson, K., Mukherji, A., Papariella, G.J., "Peak voltammetry at glassy carbon electrode of acetaminophen dosage forms", *J.Pharm.Sci.*, 61(10), 1627-1630 (1972).
17. Sallem, E., Ibrahim, H., "The use of differential scanning calorimetry for direct determination of drug content in dosage forms, Part 1. Paracetamol suppositoires", *Congr.Int.Technol.Pharm. 5th*, 5, 499-500 (1989).
18. Blake, M.I., Hunt, J., Rhodes, H.-J., "Analysis of acetaminophen and barbiturate combinations by differentiating nonaqueous titration", *J.Pharm.Sci.*, 63(1), 89-91 (1974).
19. U.S.P.XXI, Washington, Mack Printing Co., 212-213 (1985).
20. Knowles, A., Burgess, C., "Derivative Spectroscopy", *Practical Absorption Spectrometry*, London, Chapman and Hall Ltd., Vol.III, 179-184 (1984).
21. Talsky, G., Mayring, L., Kreuzer, H., "Feinauflösende UV/VIS-Derivatv - Spektrophotometrie höherer Ordnung", *Angew.Chem.*, 90, 840-854 (1978).
22. Onur, F., Yücesoy, C., "Türev spektrofotometrisi", *FABAD, Farm.Bil.Der.*, 13 (3), 462-469 (1988).